

● مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره چهاردهم، شماره ۴، ص ۲۴۶-۲۳۹، ۱۳۸۶

مقاله پژوهشی

تأثیر وراپامیل خوراکی بر پتانسیل برانگیخته بینایی (Visual Evoked Potential) در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز

دکتر محمدعلی شفا^۱ دکتر اکبر حمزه‌ای مقدم^۲ و دکتر کاوه شفیعی^{۳*}

خلاصه

مقدمه: آرایش مجدد کانال‌های یونی در طول آکسون‌های دمیینه شده نقش مهمی در بهبود اختلالات نورولوژیکی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز ایفاء می‌کند. در این مطالعه تأثیر وراپامیل (verapamil) به عنوان یک بلوک کننده کانال کلسیمی بر انتقال مرکزی با ارزیابی تغییرات ایجاد شده موج P100 از پتانسیل تحریک بینایی (VEP) مورد مطالعه قرار داده شده است.

روش: این پژوهش یک کارآزمایی بالینی، تصادفی، دو سوکور و با کنترل دارونما، بر روی دو گروه شامل ۲۰ بیمار مبتلا به MS قطعی (Definite) که در طول سال گذشته هیچ گونه عودی نداشته‌اند بود. در این مطالعه تأثیر وراپامیل خوراکی با دوز ۴۰mg هر ۸ ساعت بر روی تغییرات تأخیر (Latency) موج P100 با دارونما مقایسه شد. یافته‌ها: در گروه وراپامیل، تأخیر موج P100 در مقایسه با گروه کنترل حدود ۵ میلی ثانیه به طور متوسط کاهش یافت ($4 \pm 6/1$ در مقابل $6 \pm 1/6$ در گروه کنترل). وراپامیل تأثیری بر مدت (Duration) موج VEP نداشت. نتیجه‌گیری: مطالعه انجام شده نشان می‌دهد که با دستکاری فارماکولوژیک در کانال‌های کلسیمی، و احتمالاً در سطح آکسون‌های دمیینه شده می‌توان به صورت حاد، هدایت مرکزی ایمپالس‌های الکتریکی را در بعضی از بیماران با MS تثبیت شده (Stable) بهبود بخشید.

واژه‌های کلیدی: وراپامیل، پتانسیل برانگیخته بینایی، مولتیپل اسکلروزیس

۱- دانشیار بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- استاد بیماری‌های مغز و اعصاب دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- متخصص بیماری‌های مغز و اعصاب

* نویسنده مسؤول، آدرس: بخش مغز و اعصاب، بیمارستان شفا، دانشگاه علوم پزشکی کرمان • آدرس پست الکترونیک: kshafiee@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۷/۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۴/۲ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۴/۲۰

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروز (MS) یک بیماری مزمن است که معمولاً در بالغین جوان شروع می‌شود. مشخصه پاتولوژیک MS، نواحی متعدد التهاب، دمیالیزاسیون (Demyelination) و آسیب‌های گلیال (Sclerosis) در ماده سفید سیستم عصبی مرکزی (CNS) است (۸،۹). علت این فرآیند نامشخص است ولی احتمالاً یک مکانیسم خودایمنی توسط عوامل محیطی در این افراد که خود از نظر ژنتیکی مستعد هستند باعث ایجاد پلاک‌ها می‌شود (۸،۹).

از نظر توزیع اپیدمیولوژیک، ایران در منطقه مدیترانه شرقی از نظر MS قرار دارد. متأسفانه اطلاعات دقیق در مورد شیوع MS در ایران وجود ندارد ولی بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، این میزان باید در حدود ۴ در یک صد هزار نفر باشد (۱). بسیاری از متخصصین علوم اعصاب در ایران معتقدند که این میزان به مقدار چشمگیری افزایش یافته است.

پلاک‌های دمیالینه شده کاملاً از بافت طبیعی اطراف خود متمایز هستند. در این پلاک‌ها تخریب میلین، آسیب به نورون‌ها، تکثیر سلول‌های گلیال و تغییرات عروقی به میزان متفاوتی مشاهده می‌شود. بیشتر پوشش میلین رشته‌های عصبی در این ضایعات آسیب دیده است و آنهایی که باقی مانده‌اند متورم و قطعه قطعه شده به نظر می‌رسند. میزان آسیب به نورون‌ها بسیار متغیر است. ولی نورون‌ها اکثراً و به جز در ضایعات خیلی شدید سالم باقی می‌مانند (۸،۹).

بعد از فاز حاد هر حمله MS میلینه شدن مجدد (Remyelination) با تمایز مجدد سلول‌های آستروسیتی تیپ ۲ و الیگو دندریت‌ها انجام می‌پذیرد. یافته‌های پاتولوژیکی بالینی خصوصاً نشان می‌دهد که بعد از فاز حاد بیماری، حتی با وجودی که از نظر پاتولوژیک هنوز فرآیند دمیالینه شدن وجود داشته باشد، تا حدی بهبود علائم به وجود خواهد آمد (۹). بهبود انتقال هدایت عصبی آکسون دمیالینه شده در اثر تغییر شکل (Remodeling) غشاء آکسونی و ایجاد غلظت

بالاتری از کانال‌های سدیمی امکان پذیر می‌شود. در طول فرآیند میلین‌دارشدن مجدد گره‌های رانویه جدیدی ساخته می‌شوند که این فرآیند نیازمند ایجاد کانال‌های سدیمی بیشتری خواهد بود. گره‌های رانویه جدید در مکان‌هایی قرار خواهند گرفت که قبل از آن نواحی بین گره‌ای (Inter-nodal) بوده‌اند. این به آن معنی خواهد بود که این گره‌ها از نظر عملکرد از گره‌های اولیه متفاوت خواهند بود (۱۱).

مطالعاتی که بر روی مدل حیوانی MS انجام شده است نشان می‌دهد که کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (VGCC) نیز در ایجاد ناتوانی نورولوژیک و نیز میزان آسیب در پلاک‌های MS نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۳). تغییر در عملکرد این کانال‌های کلسیمی می‌تواند به صورت غیر مستقیم و از طریق کانال‌های سدیمی بروی انتقال عصبی مؤثر باشد (۳).

بعد از دریافت خوراکی، بیشتر از ۹۰٪ وراپامیل جذب خواهد شد. به دلیل سرعت بالای تغییر بیولوژیک (Bio transformation) و عبور اولیه کبدی (First Pass) در حدود ۳۵-۲۰٪ آن در دسترس بیولوژیک (Bio availability) قرار خواهد گرفت. حداکثر غلظت پلاسمایی وراپامیل در دوره ۲-۱ ساعت بعد از دریافت خوراکی است (۱۰). وراپامیل بعد از این مدت به میزان قابل اندازه‌گیری در CNS خواهد رسید.

اخیراً گیرنده‌های وراپامیل در CNS شناسایی شده‌اند (۳) این احتمال وجود دارد که آسیب به سد خونی- مغزی (Brain-Blood Barrier) در سطح پلاک‌ها باعث رسیدن میزان بالاتری از این دارو به این نواحی در مقایسه با نواحی سالم بشود (۵).

مکانیسم دقیقی که توسط آن وراپامیل باعث تغییر در هدایت ایمپالس الکتریکی در مغز می‌شود کاملاً مشخص نیست. ولی احتمالاً این کار با مهار فرآیندهای وابسته به کلسیم و در سطح خود غشاء آکسونی به وجود می‌آید (۵). کاملاً ثابت شده است که وراپامیل باعث مهار جریان

یون کلسیم از طریق غشاء سلولی در تمام بافت‌هایی می‌شود که تاکنون مطالعه شده است. لذا این احتمال وجود دارد که وراپامیل بتواند عبور یون کلسیم در پلاک دمیینه شده را نیز تحت تأثیر قرار دهد و با این کار محیط یونی را در این نواحی تغییر دهد. این تغییرات می‌توانند منجر به تغییر در گیرنده‌های وابسته به ولتاژ سدیمی شده و میزان غیر فعال شدن کانال‌های سدیمی را مانند پدیده Sub-Depolarization threshold تغییر دهند. از سوی دیگر وراپامیل می‌تواند کانال‌های حساس به ولتاژ پتاسیم که وابسته به کلسیم هم می‌باشند نیز تحت تأثیر قرار دهد.

شواهد موجود پیشنهاد می‌کند که هدایت یون پتاسیمی در نواحی دمیینه شده در مقایسه با آکسون‌های طبیعی افزایش می‌یابد. بنابراین انتظار می‌رود که وراپامیل بتواند به صورت غیرمستقیم و از طریق کانال‌های پتاسیمی در سطوح دمیینه شده بر روی هدایت جریان عصبی مؤثر باشد (۵).

پتانسیل‌های برانگیخته (Evoked potentials: EP) سیگنال‌های بسیار کوچکی هستند که از طریق تحریک مسیرهای مربوط، نظیر بینایی، به وجود می‌آیند. تغییراتی که در EP ها در اثر بیماری‌های مختلف به وجود می‌آید عموماً به صورت تأخیر در پاسخ در اثر کاهش سرعت هدایت در مسیر مربوطه، خواهد بود که با شدت یافتن تأثیر می‌تواند حتی منجر به حذف موج طبیعی مربوط به آن شود.

اندازه‌گیری پتانسیل برانگیخته بینایی (Visual Evoked Potential) یک روش غیر تهاجمی با کارآیی بالا در ارزیابی بیماران MS تلقی می‌شود. با VEP می‌توان تغییرات دینامیک سیستم عصبی مرکزی CNS را مورد مطالعه قرار داد. تغییرات غیر طبیعی در VEP در بسیاری از بیماری‌های عصب بینایی، کیاسما و یا مسیرهای بعد از کیاسمای بینایی به وجود می‌آید (۲).

اولین بار در سال ۱۹۸۵، گلیمور (Glimor) و همکاران تغییراتی را که وراپامیل بر روی هدایت مرکزی بینایی در بیماران مبتلا به MS به وجود می‌آورد مورد بررسی قرار

دادند (۵). در آن مطالعه تأثیر وراپامیل به صورت تزریق وریدی بر روی پتانسیل‌های برانگیخته بینایی، شنوایی و حسی مورد مطالعه قرار گرفته است. تمامی این پتانسیل‌ها با تزریق وریدی وراپامیل در بیماران مبتلا به MS تغییر کردند. در این مطالعه آنها پیشنهاد کردند که تغییرات ایجاد شده بر روی فرآیندهای وابسته به کانال‌های کلسیمی، احتمالاً در سطح آکسون‌های دمیینه شده می‌تواند به صورت حاد باعث تسهیل در هدایت ایمپالس‌های عصبی در طول اعصاب دمیینه شده در بیماران مبتلا به MS بشود. این یافته در ادامه یافته‌های Shauf & Davis بود که تأثیرگذاری هیپوکلسمی (Hypocalcemia) در بهبود علائم بیماران مبتلا به MS را گزارش کرده بودند (۵).

در مطالعه دیگری که توسط Komoly در سال ۱۹۸۶ روی ۱۱ بیمار مبتلا به MS انجام شد وراپامیل تأثیری مشابه با یافته‌های Glimor نداشت (۶). یک مطالعه مقدماتی دیگر نیز نتوانست تأثیر وراپامیل را بر روی EP نشان دهد (۶).

اخیراً در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ توسط Brand-Schieber و همکاران انجام شده نقش محافظتی بلوک‌کننده‌های کانال‌های کلسیمی مطرح شده است. این محققین پیشنهاد کرده‌اند که بلوک‌کننده‌های کانال‌های کلسیمی مانند Bepidil و Nitredipine باعث کاهش ناتوانی در مدل‌های حیوانی MS در مقایسه با گروه‌های کنترل می‌شوند (۳).

لذا انتظار می‌رود که داروهایی مانند وراپامیل با تأثیر غیرمستقیم بروی کانال‌های یونی دیگر بتوانند تأثیراتی را بروی پتانسیل‌های تحریک بینایی که عموماً در بیماران مبتلا به MS مختل شده است ایفا کند (۵).

همان‌طوری که ذکر شد، مطالعات بسیار کمی به صورت کارآزمایی بالینی در این مورد وجود دارد و همین مسأله باعث شد که این کارآزمایی بالینی طراحی و اجرا شود. در این مطالعه برای اولین بار از فرم خوراکی وراپامیل استفاده شد. و نسبت به مطالعه قبل تنها پتانسیل تحریک بینایی که نسبت به بقیه EPها کارآیی بالاتری در ارزیابی

بیماران مبتلا به MS دارد مورد استفاده قرار گرفته است.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی ۲۰ بیمار مبتلا به MS قطعی (Definit MS) در مقایسه با یک گروه شاهد مشابه (Matched) انجام شد. در این مطالعه سن شرکت کنندگان بین ۱۷ تا ۴۰ سال بود و میانگین سنی در دو گروه مورد مطالعه با هم تفاوت معنی داری نداشت.

بیماران حداقل به مدت ۳ سال علائم بیماری MS را داشتند و طبق معیارهای تشخیص موجود، تشخیص MS قطعی داده شده بود. این بیماران بر اساس معیارهای ورود ذیل انتخاب و وارد مطالعه شدند:

۱) عدم وجود حمله بالینی (Exacerbation) در طول سال گذشته به منظور حداقل رساندن احتمال بهبود خود به خودی (Remission) در طول مطالعه

۲) عدم مصرف هر گونه دارویی با خاصیت بلوک کنندگی کانال‌های کلسیمی

۳) عدم وجود بیماری قلبی و یا ممنوعیت مصرف وراپامیل

۴) عدم مصرف داروهایی که باعث کاهش درجه حرارت بدن شده و یا بروی MS تأثیری داشته باشند (مانند ترکیبات کورتیکواستروئیدی) (به غیر از مصرف آنترفرون‌ها).

برای هر بیمار، بعد از توضیح روش اجراء مطالعه و نیز عوارض احتمالی دارو فرم رضایت‌نامه ورود به مطالعه تکمیل می‌گردید.

در این مطالعه از قرص وراپامیل، ۴۰mg به صورت مصرف هر ۸ ساعت در گروه درمانی و برای سه دوز متوالی استفاده شد. در گروه کنترل از دارونما (Placebo) که از هر نظر به غیر از ماده مؤثره شبیه به داروی مورد نظر بود استفاده می‌شد. به هر بیمار بعد از انجام VEP اولیه یک پاکت حاوی سه دوز دارو داده می‌شد و از وی درخواست می‌گردید بعد از تکمیل دوره درمان و در روز بعد جهت

انجام مجدد VEP مراجعه نماید. بیمار و فردی که مسؤول انجام VEP بودند نسبت به محتویات پاکت کاملاً ناآگاه (Blinded) بودند.

از آنجایی که وراپامیل به صورت معمول در درمان بیماران مبتلا به MS استفاده نمی‌شود عدم مصرف آن به صورت دارو فاقد جنبه ضد اخلاقی تلقی شده است.

هر پاکت دارویی قبل از شروع مطالعه کدگذاری و محتویات آن در فرم جداگانه‌ای ثبت شده بود. این کدگذاری به صورت تصادفی انجام پذیرفته بود.

قبل از انجام VEP از هر بیمار شرکت کننده شرح حال بالینی گرفته می‌شد و فرد مورد معاینه عمومی و نورولوژیک نیز قرار می‌گرفت. گروه‌های مورد مطالعه از نظر سن و جنسیت با هم دیگر یکسان‌سازی شده بودند.

برای اندازه‌گیری پتانسیل تحریک بینایی (VEP) از دستگاه Metronic و نرم‌افزار Keypoint و با نمایش صفحه check board و با روش Pattern-Shift استفاده می‌شد. در حالی که مردمک‌ها دیلاته نبودند. بیمار از فاصله ۷۰cm به صفحه نمایش شطرنجی با مربع‌های ۱۲ که هر ثانیه دوبار تغییر جا می‌دادند نگاه می‌کرد. میزان تأخیر موج P100 بعد از میانگین گرفتن از ۲۰۰ عدد VEP اندازه‌گیری می‌شد.

برای ذخیره و آنالیز آماری اطلاعات از نرم‌افزارهای Excel و SPSS و برای مقایسه تفاوت مقدار P100 بین گروه‌های آماری از t-test و Chi-Square استفاده شد.

برای اضافه شدن اندازه نمونه هر چشم به عنوان یک نمونه جدا مورد ارزیابی و پردازش قرار گرفت.

در طول مطالعه فرد ثالثی یک بررسی مقدماتی برای ارزیابی هر گونه تأثیر مضر دارو و نیز جلوگیری از Selection bias انجام داده است.

مقادیر با $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شدند.

نتایج

بعد از تکمیل نمونه مورد نظر، جمع‌آوری اطلاعات و انجام مطالعه متوقف گردید. در مجموع در هر گروه مورد

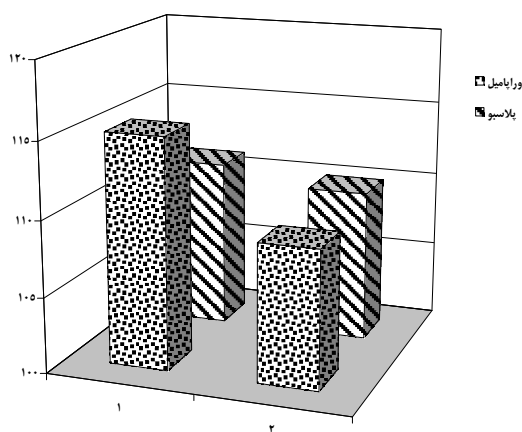
گروه مورد مطالعه از این جهت با همدیگر تفاوت معنی دار آماری داشته‌اند (نمودار ۱).

سایر امواج موجود در VEP شکل NV5 و P135 در گروه‌های مورد مطالعه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند. طول موج VEP (Duration) با درمان با وراپامیل نیز نسبت به گروه کنترل تغییر نکرد.

جدول ۲: میزان تغییرات تأخیر موج P100 از پتانسیل تحریک بینایی بعد از تجویز در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	تأخیر موج P100	تعداد	میانگین	انحراف معیار	میانگین خطای استاندارد
وراپامیل		۲۰	۶/۸*	۹/۲	۲/۰
پلاسبو		۲۰	۸/۰*	۱۴/۶	۳/۲

* تفاوت بین میانگین‌ها معنی دار است.



نمودار ۱: پتانسیل برانگیخته بینایی در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

اندازه‌گیری پتانسیل‌های برانگیخته مقبولیت زیادی در ارزیابی شواهد الکتروفیزیولوژیکی جهت اختلال در هدایت مرکزی در بیماران مبتلا به MS پیدا کرده‌اند (۸،۹). از این مطالعات به صورت گسترده در ارزیابی‌ها و

مطالعه ۴۰ مورد VEP مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفته است.

متوسط سن افراد شرکت کننده در مطالعه 28.7 ± 7 سال بود که بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

در مجموع ۷۵٪ شرکت کنندگان را خانم‌ها تشکیل می‌دادند و در هر گروه ۲ مرد به صورت مساوی قرار گرفته بود.

آخرین حمله به طور متوسط 17.4 ± 3 ماه قبل از شروع مطالعه در گروه‌های مورد مطالعه رخ داده بود و از این نظر گروه‌های فوق با هم تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند.

جدول ۱ توزیع اختلالات VEP را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. موج VEP در همه بیماران وجود داشت قبل از شروع کارآزمایی در ۶۰٪ موارد VEP غیر طبیعی بود و میانگین تأخیر موج P100 در این گروه 113 ± 22 ms بود.

جدول ۱: توزیع اختلالات پتانسیل بینایی در گروه‌های مورد مطالعه

اختلالات پتانسیل بینایی	طبیعی	یک طرفه	دو طرفه	جمع	گروه‌ها
					وراپامیل
	۴	۳	۲	۹	
	۴	۴	۲	۱۰	پلاسبو
	۸	۷	۴	۱۹	جمع

در طول مطالعه هیچ گونه عوارض دارویی در گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد.

در یک مورد از بیماران تأخیر P100 قبل از مطالعه ۲۰۵ms بود که با درمان به مقدار ۸۱ms کاهش داشت. با توجه به غیرعادی بودن این یافته‌ها اطلاعات این مورد از پردازش نهایی حذف شد.

در گروه تحت درمان با وراپامیل میزان تأخیر موج P100 به طور متوسط 6.1 ± 4 ms کاهش داشت (جدول ۲) این میزان کاهش در گروه کنترل 1 ± 0.5 ms بود. دو

کارآیی‌های مختلف روی روش‌های مختلف درمان استفاده می‌شود.

بسیاری از تغییراتی که در پتانسیل‌های برانگیخته در بیماران مبتلا به MS به وجود می‌آید لزوماً در ارتباط با تظاهرات بالینی مربوطه در این بیماران نیست. این تغییرات می‌توانند حتی قبل از اینکه سیستم حسی مربوطه در این بیماران علامت‌دار شده باشد نیز شواهد بیماری را نشان دهند (۴)

به دلایل زیر از VEP در این مطالعه استفاده شد:

(۱) در بیمارانی که عود نداشته باشند، مقادیر VEP در طول زمان ثابت و پایدار خواهد بود. لذا هر گونه تغییری در این مقادیر را می‌توان ناشی از تأثیر وراپامیل محسوب کرد (۷۸)

(۲) ارزیابی VEP کاملاً عینی (objective)، غیر تهاجمی و قابل تکرار (Reproducible) محسوب می‌شود (۵).

(۳) VEP نسبت به تغییرات متابولیک مختلف و پارامترهای فیزیکی (برای مثال نسبت به تغییرات PH و درجه حرارت) یک ارزیابی کاملاً حساس محسوب می‌شوند (۵).

برای ارزیابی تغییرات غیر طبیعی VEP به صورت کلینیکی از میزان تأخیر (Latency) موج P100 استفاده می‌شود. سایر تأخیرهای ایجاد شده در امواج دیگر VEP مانند NV۵ و P۱۳۵ به دلیل تغییرات گسترده در افراد طبیعی به سختی قابل ارزیابی بوده و کاربرد بالینی کمی دارند (۸).

بیشترین اختلال VEP در بیماران مبتلا به MS به صورت تأخیر موج P100 همراه با حفظ دامنه موج ذکر شده است. ولی این مورد نیز می‌تواند در افراد مبتلا به MS کاهش یابد

(۲۸). لذا از دامنه موج P100 کمتر در ارزیابی این بیماران استفاده می‌شود. در بیماران مبتلا به MS شدید اختلال VEP به صورت حذف کامل امواج خواهد بود (۲۸).

همان‌طوری که در سایر قسمت‌های این مقاله ذکر شده است. نظم بخشی دوباره کانال‌های یونی نقش مهمی در بهبود هدایت عصبی و نیز علائم بالینی ایفاء می‌کند. این تغییرات فقط منحصر به آکسون‌های دمیینه شده نمی‌باشند. بلکه حتی در سلول‌های پورکنز و گلیال نیز به وجود می‌آید (۷).

آکسون‌ها و سلول‌های گلیال در یک ارتباط یونی مداوم نیز قرار دارند و لذا الیگودندروسیت‌ها نیز می‌توانند نقشی فراتر از فراهم‌آوری غلاف میلینی برای آکسون بازی کنند (۷).

اگر چه کانال‌های سدیمی نقش اصلی را در هدایت عصبی مرکزی بازی می‌کنند، سایر انواع کانال‌های یونی نیز در این فرایند مؤثر خواهند بود و بلوک و یا تعدیل این کانال‌ها نیز می‌تواند باعث افزایش فاکتور ایمنی (Safety factor) در هدایت عصبی در طول آکسون‌های دمیینه شده بشود.

مکانیسم دقیقی که توسط آن وراپامیل باعث تغییر در این هدایت می‌شود کاملاً معلوم نیست ولی احتمالاً این مکانیسم در سطوح آکسون دمیینه شده و با تغییر در پروسه‌های سلولی وابسته به کلسیم انجام می‌پذیرد.

سپاسگزاری

از حمایت‌های مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان به واسطه حمایت از انجام این طرح پژوهشی کمال امتنان را داریم.

Summary

The Effect of Oral Verapamil on the Visual Evoked Potentials in Definite Multiple Sclerosis Patients

Shafa MA., M.D.¹, Hamzei Moghaddam A., M.D.², Shafieei K., M.D.³

1. Associate Professor of Neurology, School of Medicine and Kerman Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran. 2. Professor of Neurology, School of Medicine and Kerman Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, and Health Services, Kerman, Iran. 3. Neurologist

Introduction: Ionic channel rearrangements through the demyelinated axons or supporting media play significant role in remission of the neurological deficit in MS patients. In this study the effects of Verapamil as a calcium channel blocker on central conduction have been investigated through the evaluation of changes in P100 latency of the visual evoked potential.

Method: This randomized double blinded, placebo-controlled, clinical trial was performed on two groups of 20 multiple sclerosis patients who had been diagnosed for definite MS and had no relapse during the last year. Case group received oral Verapamil, 40 mg, every 8 hours and was compared to Placebo group for changes in P100 latency.

Results: In the Verapamil group, the P100 latencies showed an average decrease of 5ms comparing to the placebo group (6.1 ± 4 ms vs 1 ± 0.5 ms). Verapamil had no significant effect on the VEP duration.

Discussion: The present study suggests that pharmacological manipulation of calcium-dependent process, possibly at the level of demyelinated axon, can acutely facilitate central conduction of electrical impulses in some patients with clinically stable multiple sclerosis.

Key words: Verapamil, Multiple sclerosis, VEP

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2007; 14(4): 239-246

References

1. Ale-Yasin H, Lotfi J. epidemiology of multiple sclerosis (ms) in iran: A study of 318. *Arch Iranian Med* 2005; 25.
2. Aminoff M.J. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Churchill Livingstone, 2005; PP54-68.
3. Brand-Schieber E, Werner P. Calcium channel blockers ameliorate disease in a mouse model of multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2004; 189(1): 5-9.
4. Dau PC, Petajan JH, Johnson KP, Panitch HS, Bornstein MB. plasmapheresis in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurology* 1980; 30(10): 1023-8.
5. Gilmore RL, Kasarskis EJ, McAllister RG. Verapamil-induced changes in central conduction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(11): 1140-6.
6. Komoly S, Jakab G, Fazekas A. Multiple sclerosis: failure of treatment with verapamil in a pilot trial. *J Neurol* 1986; 233(1): 59-60.
7. Lev-Ram V, Grinvald A. Ca^{2+} and K^{+} -dependent communication between central nervous system myelinated axons and oligodendrocytes revealed by voltage-sensitive dyes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(17): 6651-5.

8. Ropper A.H, Adams R.D., Brown R.H (editors). Adams and Victor's principles of neurology. 7th ed., New York, McGraw-Hill, 2005; PP771-97.
9. Sadiq A.S: Multiple sclerosis In: Rowland L.P (editor). Merritt's neurology. 11th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005; PP941-63.
10. The comprehensive resource for physician, drug and illness information- Verapamil. Available at: RxMed . 2006. Ref Type: *Electronic Citation*
11. Waxman S.G. Sodium channels as molecular targets in multiple sclerosis. *J Rehab Res Dev* 2002; 39(2): 233-42.